

# Les anomalies oculaires du syndrome d'Alport

**Bernard PUECH, Sabine DEFOORT-DHELLEMMES**

Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie Hôpital Roger Salengro. LILLE FRANCE

**MIM NUMBER** OMIM # 301050, #203780, 104200, #308940

**Synonymes:** Néphropathie familiale avec surdité, néphrite hémorragique familiale congénitale, Alport syndrome-like hereditary nephritis, X-linked Alport syndrome, XLAS, autosomal recessive Alport syndrome, ARAS, autosomal dominant Alport syndrome, ADAS, Alport syndrome to thin basement membrane nephropathy TBMN, Leiomyomatosis, esophageal and vulval, with nephropathy, diffuse leiomyomatosis with Alport syndrome; DL-ATS

## 1 Généralités

Le syndrome d'Alport (SA) est une affection constituée d'une néphropathie hématurique progressive associée à une surdité neurosensorielle des hautes fréquences et à une atteinte oculaire inconstante. Les yeux peuvent présenter une microphthalmie, une dystrophie cornéenne postérieure polymorphe, une cataracte sous capsulaire, un lenticône antérieur ou postérieur bilatéral et progressif, une sphérophakie, une dystrophie rétinienne tachetée périphérique associée à une dégénérescence maculaire (fig. 1).

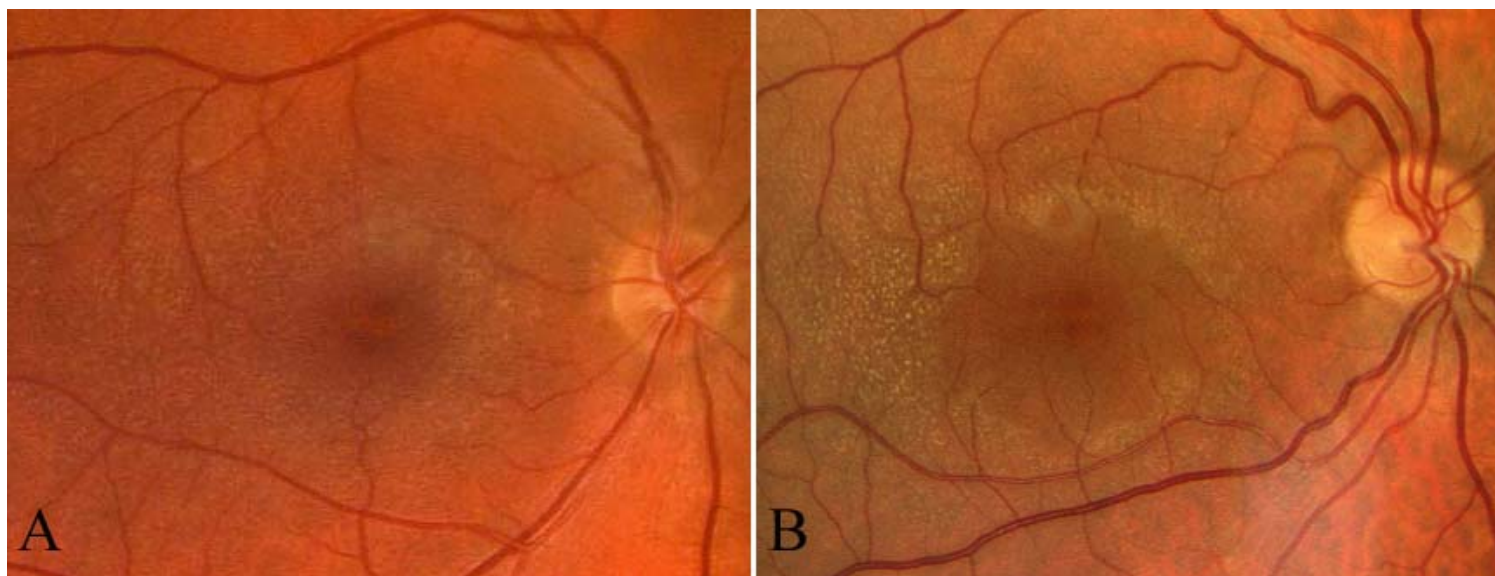


Fig. 1 : Maculopathie légèrement remaniée en A et au stade d'état en B avec confluence des taches et aspect rouge foncé.

La maladie a été décrite initialement dans sa forme dominante par Cecil A. Alport en 1927<sup>1</sup>. L'affection est liée à une déficience de synthèse du collagène IV composant majeur des membranes basales de l'ensemble de l'organisme. Les membranes basales touchées ont un épaissement irrégulier avec une lamination en plusieurs feuillets. Le mode de transmission est lié à l'X dans 85% des cas et plus de 300 mutations ont été identifiées dans le gène collagène de type IV de la membrane basale chaîne Alpha-5 (COL4A5) en Xq22.

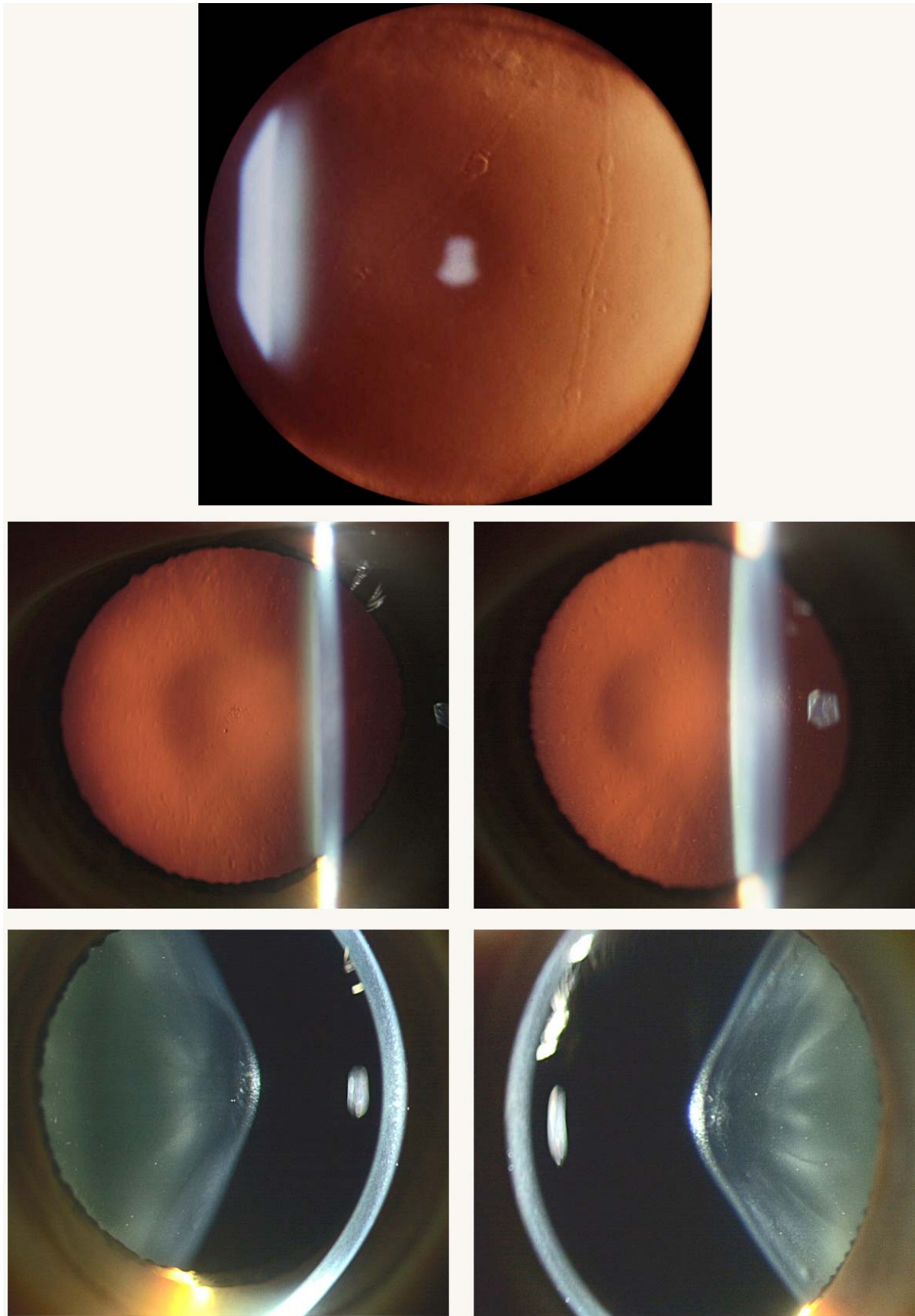


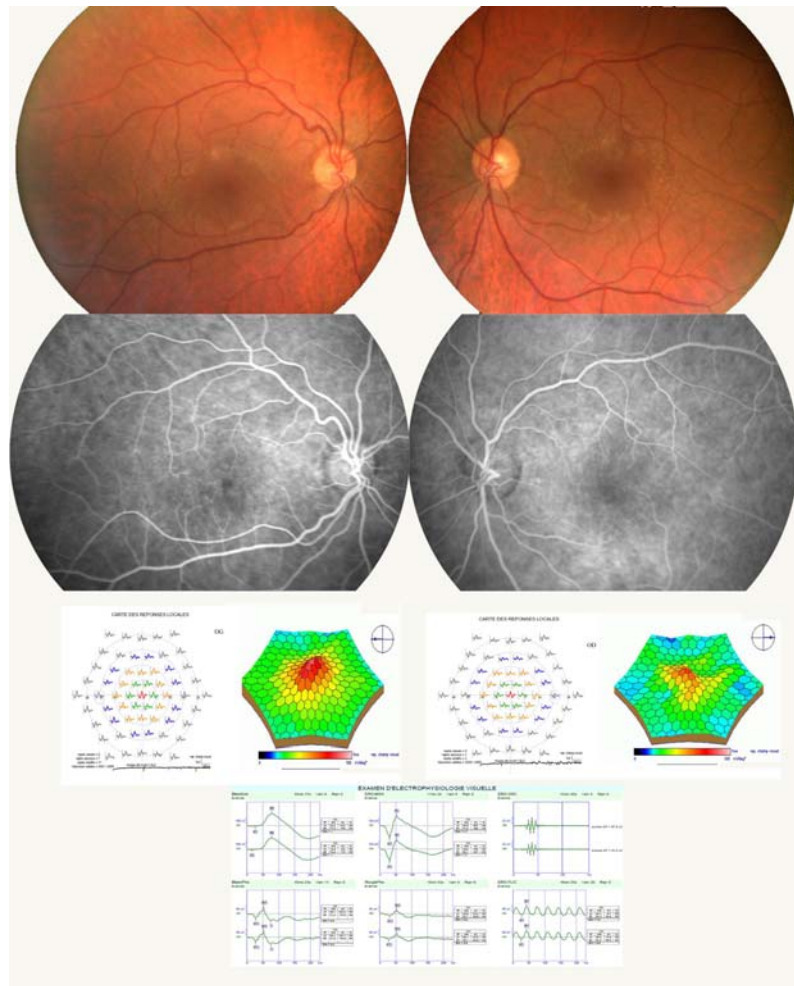
Fig. 2 : Patient de 42 ans avec syndrome d'Alport (fond d'œil image B de la fig.1). 4/10<sup>ème</sup> ODG, sa fille a la même affection. Les vésicules endothéliales sont visibles en rétro illumination, le lenticône antérieur en lampe à fente avec l'aspect en goutte d'huile, l'opacification du sommet du lenticône et un début de cataracte sous capsulaire antérieure.

les transmissions autosomique récessive (10 à 15%) et autosomique dominante (5%) sont possibles. Les mutations sont alors situées sur d'autres chaînes du collagène IV. Six mutations localisées dans le gène COL4A3 et 12 mutations dans le gène COL4A4 en 2q35-q37 pour la forme récessive; toutes avec une même expression oculaire. Pour la forme dominante, un gène responsable a été localisé en 11q24 et un autre sur le gène COL4A3 ; mais il existe également une troisième forme dominante, la leiomyomatose, beaucoup plus rare à pénétrance réduite pour les femmes en Xq22.3, qui associe une leiomyomatose diffuse œsophagienne et un syndrome d'Alport (mutation de type délétion large du gène COL4A5 et COL4A6). Cette dernière forme ne donne habituellement pas de lésion oculaire<sup>7</sup>.

La maladie a une prévalence de 1 cas sur 5000 dans la population et 85% des patients ont une forme liée à l'X<sup>7</sup>.

## 2 Aspect clinique :

L'affection est très hétérogène et l'on a décrit plusieurs formes dont une forme juvénile avec surdité la plus sévère, une forme de l'adulte avec surdité et une forme de l'adulte sans surdité ni autre anomalie associée.



**Fig. 3:** Patient de 40 ans avec syndrome d'Alport, sa fille présente également la même affection. Ce patient a bénéficié d'une greffe rénale en 1988 avec rejet chronique, puis d'une nouvelle greffe en 2001 avec actuellement ré ascension de la créatinine. Il existe une surdité appareillée, une dyslipémie, un anévrisme coronarien thrombosé. L'acuité après correction d'une myopie de  $-6,00$  est de  $4/10^{\text{ème}}$  ODG. On trouve en biomicroscopie du segment antérieur une dystrophie de cornée et un lenticône antérieur avec cataracte polaire antérieure (fig. 2 quatre derniers clichés). La vision des couleurs est normale. L'acuité visuelle au SLO est de  $8/10^{\text{ème}}$  ODG. Une intervention de cataracte est proposée. En angiographie les taches péri-maculaires ne s'imprègnent pas. En électrophysiologie on constate un affaissement du pic maculaire à l'ERG multifocal bien que l'acuité soit de  $8/10$  au SLO et un ERG standard normal. En angiographie le pôle postérieur est dépigmenté avec un aspect hyper clair péri-maculaire d'effet fenêtre en bouée de sauvetage.



En général 90% des patients ont développé l'affection à 40 ans et 75% avant 30 ans. Dans la forme la plus fréquente liée à l'X (XLAS), la maladie sévère chez les hommes s'exprime de façon minime chez les femmes, dans la forme récessive (ARAS), la maladie s'exprime de la même façon chez les hommes et femmes mais chez les hétérozygotes des signes cliniques atténués peuvent être observés.



Fig. 4 : Patient de 40 ans avec syndrome d'Alport, HTA et surdité, le frère a également la même maladie (image A de la fig1). L'acuité est de 6/10<sup>ème</sup> OD et 4/10<sup>ème</sup> OG avec un léger astigmatisme de une dioptrie à 170°. La chambre antérieure est de profondeur normale avec un lenticône antérieur bilatéral. Au fond d'oeil on trouve de très discrètes taches périmaculaires ressemblant aux taches du fundus albipunctatus, on trouve les mêmes taches en périphérie en particulier en nasal et nasal inférieur. En angiographie les taches ne s'imprègnent pas et on retrouve l'aspect hyper clair en forme de bouée autour de la macula. En périphérie, la rétine prend un aspect pommelé avec quelques plages en plaques de dépigmentation. Le champ visuel montre un élargissement de la tache aveugle et un scotome relatif arciforme en nasal inférieur et supérieur. Les PEV sont normaux. L'ERG plein champ a son amplitude diminuée d'un tiers en photopique. L'acuité visuelle au SLO n'est que de 8/10<sup>ème</sup> à droite et 5/10<sup>ème</sup> à gauche.

Le tout premier signe de l'affection est l'hématurie plus ou moins microscopique, la protéinurie se développe ensuite progressivement puis l'hypertension artérielle. La surdité est également un signe principal mais elle n'est pas constante, elle apparaît en fin d'enfance ou en début d'adolescence et évolue avec l'insuffisance rénale.

Manifestations oculaires : Le lenticône antérieur apparaît dans 25% des cas (fig.2), il n'est pas présent à la naissance et modifie progressivement la vision nécessitant des modifications de la correction optique. La rétinopathie avec taches est la manifestation la plus fréquente puisqu'elle apparaît chez 85% des hommes dans les formes liées à l'X. Elle n'est que rarement observée chez l'enfant et n'apparaît alors qu'avec l'insuffisance rénale. La dystrophie cornéenne postérieure polymorphe est rare (3% des cas). Elle peut être la cause d'une altération lente de l'acuité visuelle.

L'acuité visuelle au stade de découverte de la maculopathie est rarement excellente en raison du lenticône et des opacités cristalliniennes souvent associées. Elle oscille entre 3 et 8/10<sup>ème</sup>.

On recherche en lampe à fente une dystrophie cornéenne polymorphe postérieure (fig2) qui apparaît sous forme de vésicules au niveau de la couche endothéliale, elles sont en surface isolées ou en groupe et entourées d'un halot grisâtre ou d'un épaissement de la descemet<sup>9</sup>. On observe parfois et accidentellement des phénomènes d'érosions récidivantes de type classique, elles sont rapportées dans 15 à 20% des patients au stade de l'insuffisance rénale chronique. D'autres lésions ont été rapportées en particulier l'arc cornéen juvénile souvent visible de façon biomicroscopique, des opacités sous épithéliales qui accompagnent les érosions récidivantes et un syndrome de dispersion pigmentaire.

Au niveau du cristallin le lenticône antérieur est pathognomonique, il est le plus souvent bilatéral et rarement isolé (fig. 2). Considéré comme un marqueur de la maladie il évolue en même temps que l'insuffisance rénale. Il est responsable d'une myopie en photopique et d'une hypermétropie en scotopique avec diplopie monoculaire. En lampe à fente on observe dans l'aire pupillaire sur la partie antérieure du cristallin une ectasie soit en forme de cône (lenticône) sur la face antérieure du cristallin soit en forme hémisphérique (lentiglobe).

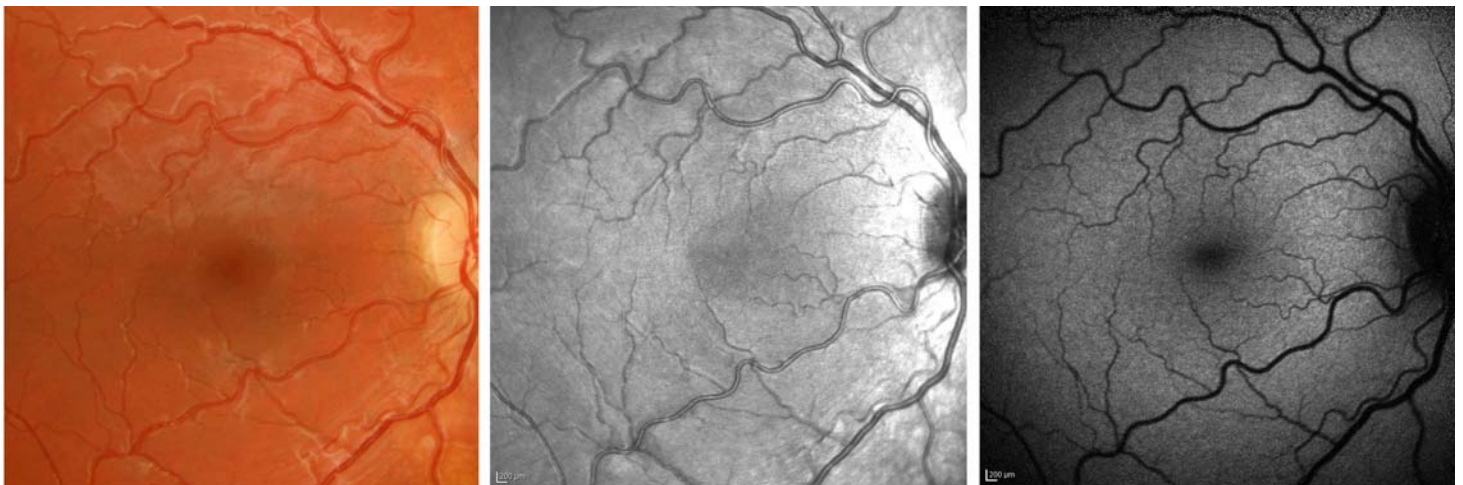


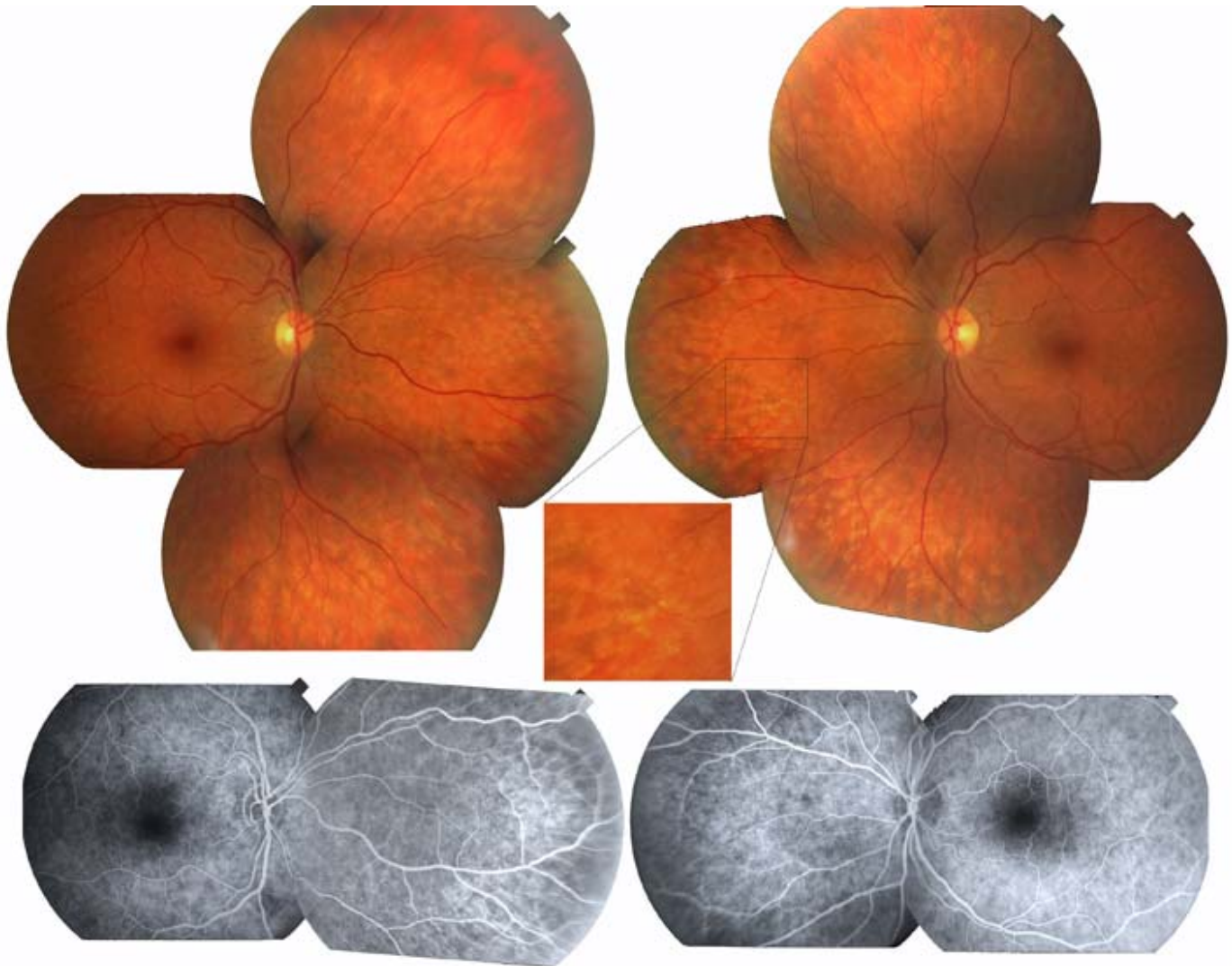
Fig.5: Enfant de 8ans avec syndrome d'Alport, le père présente la même affection. Il existe un discret remaniement fovéolaire au fond d'œil, un granité anormal en infrarouge et quelques micro ponctuations hyperfluorescentes à peine visibles en autofluorescence.

Il apparaît au cours de la deuxième ou troisième décennie et s'aggrave progressivement. Il peut s'opacifier sur sa partie la plus proéminente et même être le siège d'une effraction provoquant une cataracte totale. Le lenticône postérieur peut être observé en association au lenticône antérieur mais il n'est pas pathognomonique du syndrome d'Alport. La cataracte et les opacités cristalliniennes accompagnent la maladie sans être pathognomoniques on trouve cependant en signes évocateurs une sous capsulaire antérieure ou une polaire antérieure. L'iris est rarement altéré, il peut être le siège d'une atrophie ou d'une hétérochromie. On peut également observer des adhérences iridocornéennes et des membranes transparentes pré-iriennes d'ectropion uvéal tout ceci en rapport avec l'évolution de la dystrophie postérieure



Fig.6 : Patient de la figure 2 et 3. Les dépôts jaunâtres pérимaculaires sont évidents en infrarouge (en haut à gauche) alors qu'ils disparaissent sur les clichés en autofluorescence. La macula est un peu trop sombre et on observe un pommelé de petites plages hypofluorescentes en moyenne périphérie.

La rétinopathie est la plus fréquente des anomalies oculaires,<sup>3,8</sup> elle est considérée comme un signe de gravité du syndrome d'Alport (fig1), on la trouve dans 85% des cas. Elle est constituée de petites taches caractéristiques. Ces taches sont au début très petites irrégulières et discrètes, de couleur jaune-pâle, elles sont situées à la fois au pôle postérieur autour de la macula et en périphérie ou elles apparaissent disséminées. Au pôle postérieur, elles forment une couronne ponctuée de taille irrégulière entourant la macula et épargnant la fovéola. La macula est elle-même anormale, elle prend un aspect rouge foncé et semble élargie de façon horizontale (fig. 1). La rétinopathie est bilatérale et symétrique. Avec le temps les taches augmentent en nombre et peuvent confluer. On distingue, la maculopathie des ponctuations périphériques, car les ponctuations périphériques ne sont pas toujours présentes et visibles lors de la découverte initiale de la rétinopathie et avec le temps leur confluence est plus grande (fig. 4). Ce qui va donner un aspect différent de celui de la macula au stade ultime de la rétinopathie, avec de larges plages jaunâtres en extrême périphérie plus ou moins circulaires pouvant atteindre 2 à 3 diamètres papillaires<sup>3</sup>. Deux autres anomalies rétinienues ont été également décrites : la tortuosité vasculaire et les drusen de la tête du nerf optique. La tortuosité des vaisseaux accompagne la dystrophie rétinienne, elle est soit secondaire à l'affection soit à l'HTA fréquemment associée à la maladie. Les drusen de la tête du nerf optique ont été décrites mais elles sont exceptionnelles.



**Fig. 7:** Homme de 40 ans avec syndrome d'Alport, sous hémodialyse Son acuité visuelle est de 10/10 ODG. On observe de fines ponctuations sur les bords de la macula et des taches jaune bien plus larges en périphérie (confluence de ponctuations) donnant un aspect pommelé que l'on retrouve en angiographie fluorescéinique

### 3 Examens complémentaires indispensables :

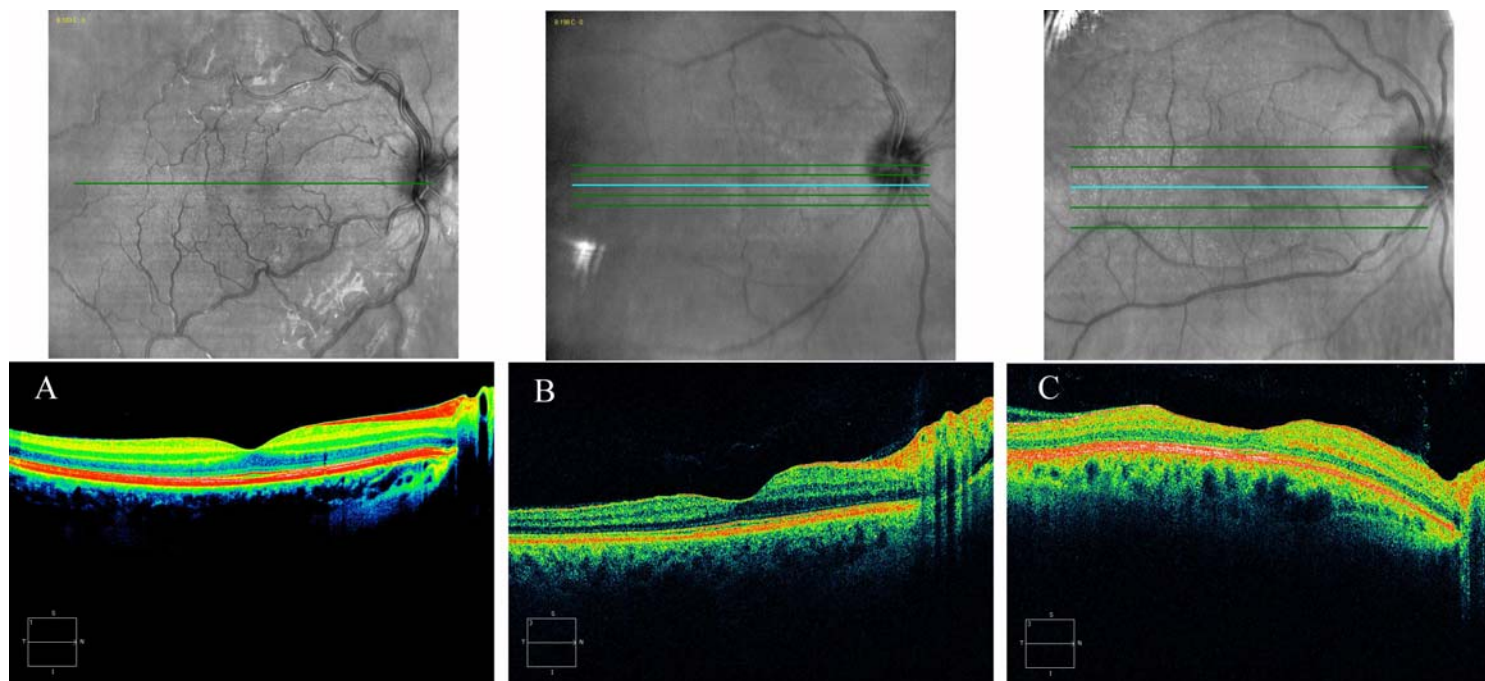
#### 3.1. Autofluorescence

Les lésions périmaculaires ne sont pas autofluorescentes et il existe en moyenne périphérie de petites lacunes hypofluorescentes témoignant de la souffrance globale de l'épithélium pigmentaire (fig. 5 et 6).

#### 3.2. OCT spectral

L'épithélium pigmenté s'épaissit en regard des dépôts périmaculaires (membrane basale) et l'entonnoir fovéolaire disparaît progressivement (fig.8, 10).





**Fig. 8:** Epaissement progressif de A en C de la couche de l'épithélium pigmenté et de la membrane de Verhoeff en péri maculaire et perte progressive de l'entonnoir fovéolaire qui prend une forme de cuvette en C (A patient de la fig. 5, B patient de la fig. 4 et C patient des fig. 2, 4 et 6).

### 3.3. Les indications de l'angiographie à la fluorescéine

L'angiographie est réputée comme pratiquement normale puisque les taches péri maculaires ne sont pas fluorescentes, en fait l'EP maculaire souffre et le pôle postérieur présente une hyper clarté diffuse d'effet fenêtre (fig. 3 et 4), il en est de même pour la périphérie où on observe un pommelé marqué et de larges plages de dépigmentation qui donnant un aspect marbré totalement différent des fines ponctuations observées au fond d'œil en périphérie en fig.4 (fig. 3, 5, 9) <sup>3</sup>.

### 3.4. Examens fonctionnels

La vision des couleurs est normale. Le champ visuel est en général normal si le lenticône ne modifie pas trop l'acuité visuelle.

### 3.5. Apport de l'Electrophysiologie

Les examens électrophysiologiques standards sont classiquement normaux. On peut trouver de petites altérations en photopique avec une légère diminution de l'onde B à l'ERG plein champ. L'ERG multifocal est souvent altéré et de façon précoce (fig.3). Cependant l'atteinte rénale peut à elle seule perturber l'électrophysiologie oculaire et donner une diminution de l'onde B à l'ERG (HTA, corticothérapie, hémodialyse, transplantation rénale) <sup>5</sup>.

## 4. Histologie

Le gène responsable de la maladie provoque une déficience de synthèse du collagène IV composant majeur des membranes basales de l'organisme. La similarité constitutionnelle de la membrane glomérulaire et de la membrane basale de l'épithélium pigmenté explique les altérations rétiniennes de même type que celles retrouvées au niveau du glomérule. Les taches observées correspondent à un épaissement irrégulier de la membrane basale de l'EP <sup>4,7</sup>.

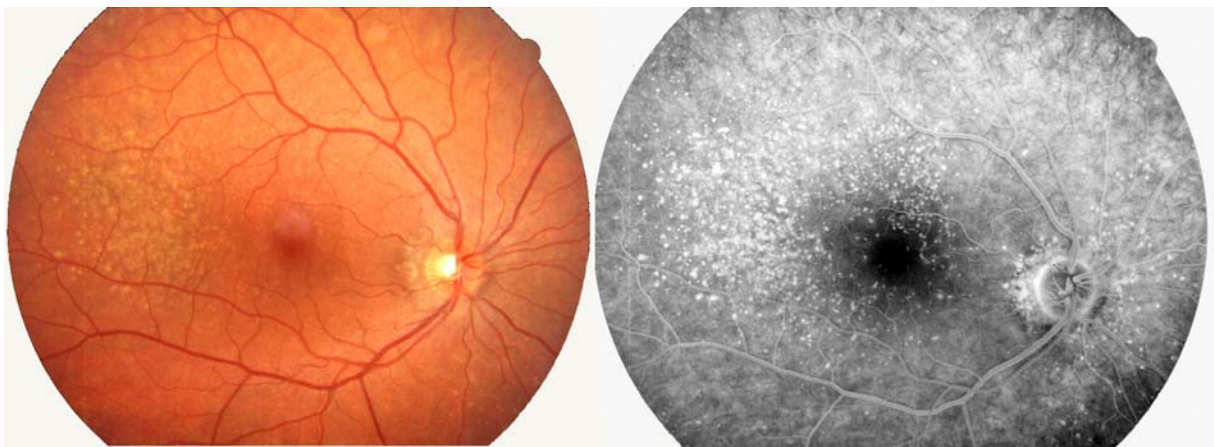




## 8. Diagnostic positif et différentiel

8.1. La néphrite hématurique, la surdité et les lésions maculaires orientent immédiatement vers le syndrome d'Alport. Les lésions maculaires sont cependant assez tardives dans l'évolution de la maladie et le diagnostic d'Alport est souvent déjà porté.

8.2. Le fundus albipunctatus est le principal diagnostic différentiel à envisager et pour tout fundus albipunctatus d'apparition tardive la recherche d'une hématurie devrait être envisagée ainsi qu'une audiométrie. L'aspect confluent des taches rétinienne périphériques est également très proche des lésions rétinienne observées dans la glomérulonéphrite membrano-proliférative de type II, mais dans cette dernière affection l'angiographie est totalement différente et montre une multitude de points hyperfluorescents retenant le colorant jusqu'aux temps très tardifs comme dans les drusen cuticulaires (fig. 6).



**Fig. 9 :** Glomérulonéphrite membrano-proliférative chez une patiente de 26 ans. L'acuité visuelle est de 10/10 ODG. L'ERG, l'EOG et la vision des couleurs sont normaux. En angiographie les lésions s'imprègnent et gardent leur fluorescence aux temps très tardifs contrairement aux lésions rétinienne du syndrome d'Alport.

**Traitement :** La fragilité de l'épithélium cornéen contre indique les lentilles de contact et les frottements oculaires intempestifs. L'évolution du lenticône aggrave la myopie et nécessite un changement fréquent de la correction optique. La cataracte est à opérer dès qu'elle entraîne une incapacité fonctionnelle importante dans la profession ou dans la conduite automobile. La fragilité de la capsule antérieure au niveau du lenticône peut poser des difficultés techniques au niveau du capsulorhexis lors de l'intervention avec implantation et certains auteurs proposent un rhexis en deux temps. L'évolution de la maculopathie vers un trou maculaire est à opérer avec certaines précautions opératoires <sup>2,6</sup>. Il n'y a pas de traitement pour l'atrophie maculaire secondaire à la souffrance de l'épithélium pigmenté maculaire. Yasuzumi K et coll. ont décrit en 2000 un décollement séreux rétinien secondaire ayant régressé par hémodialyse intensive <sup>10</sup>.

**Conclusion :** Le syndrome d'Alport est un éponyme qui regroupe plusieurs maladies agissant toutes sur la formation des membranes basales du collagène de l'organisme. Bien que de transmissions héréditaires différentes, ces maladies ont en commun l'hématurie, la défaillance rénale, la surdité et les atteintes oculaires cristalliniennes et rétinienne. Au niveau général le pronostic vital est engagé par l'évolution de la maladie vers une insuffisance rénale terminale nécessitant une greffe de rein. Au niveau oculaire l'affection est relativement bénigne, puisque le lenticône et la cataracte sont curables et que la rétinopathie en dehors des complications est d'évolution très lente

## **Ce qu'il faut retenir pour le syndrome d'Alport :**

- **La gravité du syndrome d'Alport vient du pronostic vital dépendant de l'insuffisance rénale évolutive et du recours à la greffe de rein.**
- **Son hérédité est liée à l'X, autosomique récessive ou autosomique dominante.**
- **La lésion primaire de la maladie est un épaissement irrégulier des membranes basales avec une lamination en plusieurs feuillets.**
- **La rétinopathie du syndrome d'Alport est le plus souvent diagnostiquée à un stade évolué de la néphropathie.**
- **Le traitement des complications oculaires est symptomatique (érosions récidivantes de cornée, cataracte et trou maculaire).**
- **Il n'y a pas de traitement pour les dépôts rétiniens et pour l'atrophie de l'épithélium pigmentaire qui évoluent de façon extrêmement lente.**

## **Bibliographie:**

- 1) Alport, A. C. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Br Med J 1927; i: 504-6.
- 2) Aslanzadeh GA, Gharabaghi D, Naderi N. Clear lens phacoemulsification in the anterior lenticonus due to Alport Syndrome: two case reports. J Med Case Reports. 2008 May 27;2:178.
- 3) Govan JA Ocular manifestations of Alport's syndrome: a hereditary disorder of basement membranes? Br J Ophthalmol. 1983 Aug;67(8):493-503.
- 4) Hentati N, Sellami D, Makni K, Kharrat M, Hachicha J, Hammadi A, Feki J. [Ocular findings in Alport syndrome: 32 case studies.] J Fr Ophtalmol. 2008 Jun;31(6):597-604. French.
- 5) McCarthy PA, Maino DM. Alport syndrome: a review. Clin Eye Vis Care. 2000 Dec;12(3-4):139-150.
- 6) Miller JJ, Rodriguez FJ, Smiddy WE, Rodriguez A Macular hole surgery in Alport syndrome Retina Retinal cases & brief reports 1:153-155,2007
- 7) Ramesh Saxena Alport syndrome <http://www.emedicine.com/med/topic110.htm> 2008
- 8) Setälä K, Ruusuvaara P. Alport syndrome with hereditary macular degeneration; Acta Ophthalmol., 1989, 67, 409-414
- 9) Teekhasaene C, Nimmanit S, Wutthiphan S, Vareesangthip K, Laohapand T, Malasitr P, Ritch R. Posterior polymorphous dystrophy and Alport syndrome. Ophthalmology. 1991 Aug;98(8):1207-15
- 10) Yasuzumi K, Futagami S, Kiyosawa M, Mochizuki M. Bilateral serous retinal detachment associated with Alport's syndrome. Ophthalmologica, 2000, 214, 301-4.

## **Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt**